

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-172340

⑪ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)7月7日

A 61 K 35/78

A F F

8413-4C

A 23 K 1/16

3 0 4

C-6754-2B

1/18

D-6754-2B

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑭ 発明の名称 鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤

⑮ 特 願 昭62-328330

⑯ 出 願 昭62(1987)12月26日

⑰ 発 明 者 柴 田 健 次 埼玉県川越市小堤894番地2 (川越ビレジ3-103号)  
 ⑰ 発 明 者 小 島 正 美 埼玉県比企郡川島町大字表32番地13  
 ⑰ 発 明 者 中 尾 浩 之 埼玉県川越市末広町3丁目4番地8  
 ⑱ 出 願 人 日 清 製 粉 株 式 会 社 東京都中央区日本橋小網町19番12号  
 ⑲ 代 理 人 弁 理 士 高 木 千 嘉 外2名

## 明 細 書

1. 発明の名称 鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤

2. 特許請求の範囲

- 1) カンゾウ、オウレン、オウゴン、オウバク、コウボク、タンジン、チモ、ダイオウ、チョウジ、クジン、ケイヒ、ヒワヨウ、ホップ、ヨウバイヒ、エンメイソウ、ゴバイシ、サンシュユ、シャクヤク、チュ及びマオウからなる群から選択された1種または2種以上の生薬を含有する鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤。
- 2) 生薬が原本の形態である特許請求の範囲第1項に記載の予防及び治療剤。
- 3) 生薬が有機溶剤、水と有機溶剤との混合物または水で抽出した生薬エキス及び/またはそれから得られる生薬有効成分である特許請求の範囲第1項に記載の予防及び治療剤。
- 4) 生薬が、飼料中に配合されてなる特許請求の範囲第1項に記載の予防及び治療剤。

5) カンゾウ、オウレン、オウゴン、オウバク、コウボク、タンジン、チモ、ダイオウ、チョウジ、クジン、ケイヒ、ヒワヨウ、ホップ、ヨウバイヒ、エンメイソウ、ゴバイシ、サンシュユ、シャクヤク、チュ及びマオウからなる群から選択された1種または2種以上の生薬の有効量を投与することからなる鶏のブドウ球菌症の予防及び治療方法。

6) 生薬が、原本の形態で用いられる特許請求の範囲第5項に記載の予防及び治療方法。

7) 生薬が有機溶剤、水と有機溶剤との混合物または水で抽出した生薬エキス及び/またはそれから得られた生薬有効成分である特許請求の範囲第5項に記載の予防及び治療方法。

8) 生薬が、飼料に混合して投与される特許請求の範囲第5項に記載の予防及び治療方法。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤並びに予防及び治療方法に関する。

## 特開平1-172340(2)

さらに詳しくは、鶏のブドウ球菌症の生薬含有の予防及び治療剤並びに生薬を投与することからなる予防及び治療方法に関する。

## 〔従来の技術〕

鶏のブドウ球菌症は、ブドウ球菌、即ちスタフィロコッカス アウレウス *Staphylococcus aureus* の感染によって起こる疾病である。発生率、死亡率ともに高く、養鶏業などへ与える産業的被害も大きいことから、鶏の数ある疾病の中でその防除対策の確立が急がれる最も重要な疾病の1つである。

本疾病は、本疾病特有の浮腫性皮膚炎を初めとして、多種多様な病気をもたらす。例えば、趾瘤症、趾端の乾脱皮、心内膜炎等である。また、本菌と他の病原菌との混合感染も非常に多い。

このような重大な伝染病であるにもかかわらず、有効な対策はほとんどなく、適切な飼育管理を行なうことなどの対策がとられているが、実際には予防できないことが多い。

また、これまでに本疾病を予防及び治療するた

めに、例えば抗生物質やその他の抗菌剤を飼料と共に投与する方法も行なわれている。しかし、近年特に耐性菌の発生や動物への抗生物質等の残留性の問題などがあって、抗生物質などの投与を家禽等に対して行なうことは適当でないという気運が高まりつつある。従って、抗生物質などを用いない本症の予防及び治療方法と予防及び治療剤の開発が望まれている。

## 〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、上記の問題点を解決すべく研究した結果、ある種の生薬に本疾病を抑制する効果がある事を見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明の目的は、鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤並びに同症の予防及び治療方法を提供することにある。

本発明は、カンゾウ、オウレン、オウゴン、オウバク、コウボク、タンジン、チモ、ダイオウ、チョウジ、クジン、ケイヒ、ビワヨウ、ホップ、ヨウバイヒ、エンメイソウ、ゴバイシ、サンシュユ、シャクヤク、チュ及びマオウからなる群から

選択された1種または2種以上の生薬を含有する鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤を提供するものである。

本発明はまた、原末の形態の生薬、有機溶剤、有機溶剤と水との混合物または水で抽出して得られる生薬エキス、または生薬有効成分を含有する上記の鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤を提供するものである。

本発明はまた生薬を飼料中に配合してなる鶏のブドウ球菌症の予防及び治療剤を提供するものである。

さらに本発明はカンゾウ、オウレン、オウゴン、オウバク、コウボク、タンジン、チモ、ダイオウ、チョウジ、クジン、ケイヒ、ビワヨウ、ホップ、ヨウバイヒ、エンメイソウ、ゴバイシ、サンシュユ、シャクヤク、チュ及びマオウからなる群から選択された1種または2種以上の生薬の有効量を投与することからなる鶏のブドウ球菌症の予防及び治療方法を提供するものである。

本発明はまた、原末の形態の生薬、有機溶剤、

有機溶剤と水との混合物または水で抽出して得られる生薬エキス、または生薬有効成分の形態で投与することからなる鶏のブドウ球菌症の予防及び治療方法を提供するものである。

本発明はまた生薬を飼料中に配合して投与することからなる鶏のブドウ球菌症の予防及び治療方法を提供するものである。

カンゾウ（甘草）は、カンゾウ（*Glycyrrhiza glabra* Linné var. *glandulifera* Regel et Herder）の根及び根茎をそのまま、またはコルク皮を除いたものである。このものは成分としてグリシルリチン、リキリチン、ブドウ糖、アスパラギン等を含み、ヒトの緩和、鎮痛薬、祛痰薬として用いられている。

オウレン（黄連）は、オウレン（*Coptis japonica* Makino）の根茎から細根を焼去ったものである。このものは成分としてベルベリン、パルマチン等を含み、ヒトの健胃苦味、整腸薬として用いられている。

オウゴン（黄芩）は、コガネバナ（*Scutellaria*

## 特開平1-172340 (3)

baicalensis Georgi) のコルク皮を除いた根である。このものは成分として、オーゴニンとバイカリンを含み、ヒトの消炎、解熱薬として用いられている。

オウバク (黄柏) は、キハダ (*Phellodendron aureum* Ruprecht) またはその他の同属他種植物の樹皮のコルク層を除いたものである。このものは成分として、ベルベリン、バルマチン等を含み、ヒトの健胃、整腸、収れん及び消炎薬として用いられている。

コウボク (厚朴) は、ホオノキ (*Magnolia obovata* Thunberg) の樹及び枝の皮である。このものは、成分として、マグノクラリン、主成分をマチロール、マグノロールとする精油を含み、ヒトの収れん性利尿、祛痰薬として胸腹部の膨満、腹痛及び喘咳に用いられている。

タンジン (丹参) はタンジン (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) の根である。このものは成分として、タンジノン I, II、クリプトタンジノンを含み、ヒトの強壮、通経、婦人薬として月

経不調、子宮出血、腹痛及び諸症に用いられる。

チモ (知母) は、ハナスゲ (*Anemahena asphodeloides* Bunge) の根茎である。このものは成分としてサポニン、ステロイドサポニン、タンニン等を含み、ヒトの消炎、解熱、止瀉、利尿、鎮痛薬として用いられている。

ダイオウ (大黄) は、ダイオウ (*Rheum palmatum* Linné または *R. officinale* Baillon) 及び近縁植物の根茎の皮部をほとんど除去して縦割したものである。このものは成分として、アントラキノン誘導体としてのクリソファノール、エモジン、エモジンモノメチルエーテル等を含み、ヒトの健胃苦味、緩下、消炎薬として慢性胃腸病、消化不良、便秘症に用いられている。

チョウジ (丁香) は、チョウジ (*Eugenia caryophyllata* Thunb.) の開花直前のつぼみである。このものは成分としてオイゲノール、アセチルオイゲノール等を含み、ヒトの消化機能促進、駆虫薬として、また香辛料、化粧品としても用いられている。

クジン (苦参) は、クララ (*Sophora augustifolia* Siebold et Zuccarini) の根をそのまゝまたはコルク皮の大部分を除いて横切または縦割したものである。このものは成分としてマトリンを含み、ヒトの健胃、利尿、解熱、鎮痛及び殺虫薬として用いる。

ケイヒ (桂皮) は、ケイジュ (*Cinnamomum cassia* Blume) の乾皮及び枝皮を剥ぎコルク層を多少除いたものである。このものは成分として、シナナムアルデヒド、酢酸シナミル等を含み、ヒトの発汗、解熱、鎮痛、健胃、整腸、駆虫薬として用いられている。

ビフヨウ (批把葉) は、ビフ (*Eriobotrya japonica* Lindley) の葉の軟毛をできるだけ除いたものである。このものはブドウ糖、ショ糖、果糖、マルトース等を成分として含み、ヒトの清涼、健胃薬として暑気あたりやその予防薬として用いられていたものである。

ホップは、ホップ (*Humulus lupulus* Linné) の成熟した果穂である。このものは成分として

タンニン、フムロン、ルブロン等を含み、ビール醸造において、苦味及び芳香を附けるために必要なものである。

ヨウバイヒ (楊梅皮) は、ヤマモモ (*Myrica rubra* Siebold et Zuccarini) の樹皮である。このものは成分としてタンニン、ミリセチン及びミリシトリン等を含み、ヒトの収れん薬として下痢に用い、また打撲症に効果がある。

エンメイソウ (延命草) は、ヒキオコシ (*Isodon japonica* Hara) またはクロバナヒキオコシ (*Isodon trichocarpus* Kudo) の茎葉である。このものは成分として、プレクトランチン及びエンメインを含み、ヒトの健胃苦味薬として消化不良、食欲不振、腹痛等の治療に用いられる。

ゴバイシ (五倍子) は、ヌルデノミミフシアブラムシ (*Melaphis chinensis* J. Bell) の刺傷により主としてヌルデ (*Rhus javanica* Linné) の葉に生じたゴールであって、成分としてタンニン、没食子酸、脂肪、樹脂等を含む。五倍子チンキ、タンニン酸、没食子酸、ピロガロールの製造原料

特開平1-172340(4)

とされる。

サンシュユ（山茱萸）は、サンシュユ（*Cornus officinalis* Siebold et Zuccarini）の成熟した果実から種子を抽いたものである。このものは成分として結晶性の有機酸、没食子酸、リンゴ酸、酒石酸等を含む。ヒトの滋養、強壮、収れん薬として用いられている。

シャクヤク（芍薬）は、シャクヤク（*Paeonia albiflora* Pallas var. *trichocarpa* Bunge）の根である。このものは成分として安息香酸、樹脂等を含み、ヒトの収れん、緩和、鎮痛、鎮痙薬として用いられている。

チユ（地榆）は、ワレモコウ（*Sanguisorba officinalis* L.）の根部を採り、乾燥したものである。このものは成分として、タンニン（17%）、サポニンを含み、ヒトの止血収れん薬として、吐血、喀血、月経過多に用いられる。

マオウ（麻黄）は、マオウ（*Ephedra sinica* Stapf）の地上茎である。このものは成分として、 $\beta$ -エフェドリン、 $d$ -シュードエフェドリン等

を含み、ヒトの鎮咳、発汗、利尿薬として用いられている。

上記したように、本発明で用いる生薬のカンゾウ、オウレン、オウゴン、オウバク、コウボク、タンジン、チモ、ダイオウ、チョウジ、クジン、ケイヒ、ビワヨウ、ホップ、ヨウバイヒ、エンメイソウ、ゴバイシ、サンシュユ、シャクヤク、チユ及びマオウの夫々は、それらを単独でか、または組合わせてヒトの疾病の予防及び治療のために従来から使用されていたものである。しかし、これらを鶏の疾病の予防及び治療の目的、殊に鶏の感染症の予防及び治療の目的で使用を試みはこれまでになされたことがなかった。

本発明者らは、上記した生薬の薬効に着目して種々研究の結果、鶏のブドウ球菌症即ち細菌の *Staphylococcus aureus* の感染により発生する疾病の予防及び治療に、上記した生薬の1種または2種以上を組合わせて投与することがきわめて有効であることを見出して本発明を完成したのである。

即ち、下記するように、上記特定の種類の生薬及びそれらの抽出物がインビトロ及びインビボにおいて細菌 *Staphylococcus aureus* に対し特異的に静菌作用及び殺菌作用があることが明らかになった。そしてこの *Staphylococcus aureus* に対する抑制効果の結果、これら生薬を鶏に投与した場合に *Staphylococcus aureus* に由来する鶏の疾病であるブドウ球菌症を予防及び治療することができたのである。

そして、この鶏に特有の疾病に対してこれら生薬及びその抽出物が有効であることは予想もしえなかったことで、本発明者らによってはじめて明らかにされたことである。

これら生薬は原末そのまま、または抽出エキス、生薬有効成分の形態で直接投与したり、またこれらのものを飼料に添加したりあるいは溶液製剤、分散製剤、半固形製剤、粉粒体製剤、成型製剤、浸出製剤、注射用製剤等に製剤化して使用する。

抽出エキスは、例えば水、有機溶剤または水と

有機溶剤との混合物を使用して溶剤抽出し、それをそのままか、濃縮してか、希釈してか、または溶剤を除去して用いられる。

有機溶剤としては、例えばメタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、 $n$ -ブタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、四塩化炭素、石油エーテル等が使用され、特にメタノール、エタノールが望ましい。これらの有機溶剤は1種または2種以上の混合物として用いることができる。

この溶剤抽出は、生薬をこれらの溶剤に冷浸または温浸して行なうことができる。冷浸の場合には15~25℃、温浸の場合は35~45℃の温度範囲で行なうことができる。抽出時間は、抽出温度によって異なるが、一般的には約5日間または可溶性成分が十分に溶けるまでとする。

生薬有効成分は、例えば、上記抽出エキスをさらに各種溶剤を用いて振盪し、この溶剤に移行する画分を採り出し、その溶剤を留去したものを有効画分、即ち有効成分として用いることもでき

## 特開平1-172340 (5)

る。

この場合に使用される溶剤は、非極性溶剤例えば、低級脂肪族エーテル類（ジエチルエーテル、エチルメチルエーテル等）；低級ハロゲンアルカン類（クロロホルム、ジクロルエタン、ジブロモエタン等）；ベンゼン類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）；その他の石油系溶剤（石油エーテル、石油ベンゼン、リグロイン等）等が例としてあげられる。

また、この有効成分を採り出した残りの水溶液を、水及びある種の有機溶剤に水を飽和させたものを使用することにより振盪抽出し、水洗し、残分である有機溶剤層に移行する成分の溶剤を留去したものも、有効成分即ち有効成分として用いることができる。この有効成分は上記の有効成分とは、物理化学的性質が異なり、検出される成分も異なるものである。

投与量は、生薬の原末重量で換算して0.001g/体重kg/日～100 g/体重kg/日の範囲である。この量は予防剤として用いる場合と治療剤として

用いる場合では異なり、一般的には後者の方が投与量は多くなる。

投与方法は、経口投与または非経口投与とすることができ、非経口投与としては筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、経鼻投与、静脈内投与等が可能である。

## 〔発明の効果〕

以上詳述したように、本発明によれば鶏のブドウ球菌症の有効な予防及び治療剤並びに有効な予防及び治療方法が提供される。

本発明の予防及び治療剤は生薬またはそれから得られるエキスを主薬とするため、抗生物質等の場合の耐性菌の発生や副作用の問題が全くなく、安心して投与することができる。

また、薬剤の残留による人体への影響の心配がないため、卵用鶏、肉用鶏に対するブドウ球菌症の予防及び治療のための薬物として適当である。

さらに、抗生物質等を用いる場合に比べて、安価に同疾病を予防及び治療することができる。

以下本発明を試験例及び実施例によりさらに詳

しく説明する。

## 試験例 1

*Staphylococcus aureus* の各種生薬に対する感受性を調べた。

各種生薬を、生薬に対し7倍量の50%エタノール水溶液中に加え、16時間抽出してアルコール抽出物とした。

抽出物を直径8mmのディスクに25μlずつしみ込ませ乾燥させた。このディスクを(*Staphylococcus aureus*)の菌株を塗ったハート・インフュージョン寒天培地に置き、37℃で18時間培養した後阻止円の直径を測定した。

次にその試験結果を示せば表1のとおりである。

(以下余白)

表 1

生 薬 名	アルコール抽出物による 阻止円 (mm)
カン ソ ウ	12
オ ウ レ ン	15
オ ウ ゴ ン	12
オ ウ バ ク	12
コ ウ ボ ク	12
タ ン ジ ン	15
チ モ	16
ダ イ オ ウ	9
チ ョ ウ ジ	12
ク ジ ン	12
ケ イ ヒ	11
ビ ョ ワ ウ	9
ホ ッ プ	11
ヨ ウ バ イ ヒ	12
エンメイソウ	16
ゴ バ イ シ	16

## 特開平1-172340 (6)

表 1 (続き)

生 薬 名	アルコール抽出物による 阻止円 (mm)
サンシュユ	10
シャクヤク	10
チ ユ	11
マ オ ウ	11

## 実施例 1

## 基礎飼料

とうもろこし	402重量部
マ イ ロ	240 "
ふ す ま	40 "
大 豆 粕	160 "
な た ね 粕	40 "
魚 粉	35 "
イエローグリス	7 "
炭酸カルシウム	70 "

第3りん酸カルシウム	2重量部
食 塩	2 "
プレミックス	2 "

前記基礎飼料にカンゾウ粉末を重量比で4%添加し供試飼料とした。

150日令の健康な鶏20羽に前記供試飼料を自由に摂餌させた。そして試験開始から5日目にブドウ球菌発生鶏から分離されたプロテアーゼ産生 *Staphylococcus aureus* を鶏1羽当り $10^8$  個/ml を1 ml 右側頸部の皮下に投与した。次に投与20日後に接種部位の腫脹、剖検所見及び接種部位からの菌の回収を行なった。

また対照区は前記供試飼料に代えて前記基礎飼料を与えた。

その結果感染後の鶏のうち接種部位の腫脹の見られた鶏は本発明の試験区では5羽であったが対照区では18羽であった。

また剖検所見では接種部位にチーズ様のものが見られたものが本発明の試験区では5羽であったが、

対照区は18羽であった。さらに接種部位からの菌回収では試験区においては5羽しか菌回収できなかったが、対照区では18羽から菌が回収された。

## 実施例 2~20

実施例1においてカンゾウの代わりに下記表2に示す生薬を1%添加した以外は実施例1と同様に行なった。

次にその試験結果を示せば表2のとおりである。

(以下余白)

特開平1-172340 (7)

表 2

実施例	生 薬 名	接種部位の腫瘍羽数		接種部位のチーズ様物		菌 回 収	
		対 照 区	試 験 区	対 照 区	試 験 区	対 照 区	試 験 区
2	オ ウ レ ン	18羽 / 20羽	4 羽 / 20羽	18羽 / 20羽	4 羽 / 20羽	18羽 / 20羽	3 羽 / 20羽
3	オ ウ ゴ ン	18 / 20	5 / 20	18 / 20	5 / 20	18 / 20	4 / 20
4	オ ウ バ ク	18 / 20	4 / 20	18 / 20	4 / 20	18 / 20	4 / 20
5	コ ウ ボ ク	18 / 20	5 / 20	18 / 20	5 / 20	18 / 20	5 / 20
6	タ ン ジ ン	18 / 20	3 / 20	18 / 20	3 / 20	18 / 20	3 / 20
7	チ モ	18 / 20	3 / 20	18 / 20	3 / 20	18 / 20	3 / 20
8	ダ イ オ ウ	18 / 20	9 / 20	18 / 20	9 / 20	18 / 20	9 / 20
9	チ ョ ウ ジ	18 / 20	6 / 20	18 / 20	6 / 20	18 / 20	5 / 20
10	ク ジ ン	18 / 20	6 / 20	18 / 20	6 / 20	18 / 20	6 / 20
11	ケ イ ヒ	18 / 20	6 / 20	18 / 20	6 / 20	18 / 20	6 / 20
12	ビ ワ ヨ ウ	18 / 20	9 / 20	18 / 20	9 / 20	18 / 20	8 / 20
13	ホ ッ プ	18 / 20	5 / 20	18 / 20	5 / 20	18 / 20	5 / 20
14	ヨ ウ バ イ ヒ	18 / 20	4 / 20	18 / 20	4 / 20	18 / 20	4 / 20
15	エンメイソウ	18 / 20	3 / 20	18 / 20	3 / 20	18 / 20	2 / 20
16	ゴ バ イ シ	18 / 20	3 / 20	18 / 20	3 / 20	18 / 20	3 / 20
17	サンシュユ	18 / 20	7 / 20	18 / 20	7 / 20	18 / 20	6 / 20
18	シャクヤク	18 / 20	7 / 20	18 / 20	7 / 20	18 / 20	7 / 20
19	チ ュ	18 / 20	7 / 20	18 / 20	7 / 20	18 / 20	7 / 20
20	マ オ ウ	18 / 20	7 / 20	18 / 20	7 / 20	18 / 20	7 / 20

## 実施例 21

カンゾウ、オウレン、オウゴン、オウバク、コウボク、タンジン、チモ、ダイオウ、チョウジ、クジン、ケイヒ、ビワヨウ、ホップ、ヨウバイヒ、エンメイソウ、ゴバイシ、サンシュユ、シャクヤク、チュ及びマオウの各々を1kgとり、これを夫々10gの水に入れ100℃で1時間抽出した。各々の水抽出物を1000倍に希釈し抽出エキスをした。

150日令の鶏を10羽使用し、抽出エキスを水代わりに給与した。飼料は実施例1で使用したものと同じ基礎飼料を用いた。また対照区は抽出エキスの代わりに水を与えた。そして試験開始から5日目にブドウ球菌発生鶏から分離されたプロテアーゼ産生 *Staphylococcus aureus* を1羽当り  $10^8$  個/mlを1ml右側頭部皮下に投与して感染させ、その後20日間感染鶏と同じように飼育した。

その結果感染後20日目の接種部位の腫瘍を示す鶏羽数、剖検所見における接種部位のチーズ様物のある鶏の羽数及び菌回収された鶏の羽数におい

てすべての試験区で対照区より優れていた。

特許出願人 日 清 製 粉 株 式 会 社

代 理 人 弁 理 士 高 木 千



外 2 名